

**Aus der I. Frauenklinik und Hebammenschule
der Universität München
Direktor: Prof. Dr. Zander**

**Klinische Bedeutung der Östrogenausscheidung
zur Überwachung von Schwangerschaften -
retrospektive Untersuchung an 2152 Patientinnen**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians Universität**

zu München

vorgelegt von

Sigrid Heider

aus

Rimsting

Jahr

1986

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr.Dr. Erich Kuss

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Zander

Dekan: Prof. Dr. Wolfgang Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 22.5.1986

Einleitung

Einleitung in die Arbeit

1.1.1. Ziel der Arbeit

1.1.2. Thema der Arbeit

1.1.3. Bedeutung der Arbeit

1.1.4. Aufbau der Arbeit

1.1.5. Ziel der Arbeit

1.1.6. Ziel der Arbeit

1.1.7. Ziel der Arbeit

1.1.8. Ziel der Arbeit

Meinen Eltern

Einleitung

1.1.1. Ziel der Arbeit

1.1.2. Thema der Arbeit

1.1.3. Bedeutung der Arbeit

1.1.4. Aufbau der Arbeit

1.1.5. Ziel der Arbeit

1.1.6. Ziel der Arbeit

1.1.7. Ziel der Arbeit

1.1.8. Ziel der Arbeit

1.1.9. Ziel der Arbeit

Einleitung

1.1.1. Ziel der Arbeit

1.1.2. Thema der Arbeit

1.1.3. Bedeutung der Arbeit

1.1.4. Aufbau der Arbeit

Einleitung

Einleitung

Einleitung

1. Einleitung

2. Material und Methoden

- 2.1. Daten der Klinik
- 2.2. Daten des Laboratoriums
 - 2.2.1. Bestimmung der Gesamtöstrogene
 - 2.2.2. Verschlüsselung der Labordaten
- 2.3. Kombination der Klinikdaten mit den Labordaten und Extraktion der Daten für die "Östrogenstudie"
- 2.4. Aufbereitung der extrahierten Daten
 - 2.4.1. Referenzbereich der Gesamtöstrogen-Ausscheidung
 - 2.4.2. Gesamtöstrogen-Ausscheidung in Abhängigkeit vom Geburtsgewicht
 - 2.4.3. Gesamtöstrogen-Ausscheidung bei Schwangerschaften mit Totgeburt

3. Ergebnisse

- 3.1. Referenzbereich der Gesamtöstrogen-Ausscheidung
 - 3.1.1. Referenzgruppe
 - 3.1.2. Referenzbereich unter Annahme einer Normalverteilung
 - 3.1.3. Referenzbereich ohne Annahme einer Normalverteilung
- 3.2. Referenzbereich und Gewicht der Neugeborenen
 - 3.2.1. Gruppierung der Neugeborenen nach Gewichtsklassen
 - 3.2.2. Statistische Prüfung der Kennwerte für Gewichtsklassen und Gesamtöstrogen-Mengen
- 3.3. Östrogenausscheidung bei Totgeburten

4. Diskussion

- 4.1. Referenzgruppe
- 4.2. Referenzbereich
- 4.3. Referenzbereich und Gewicht der Neugeborenen
- 4.4. Östrogenausscheidung als Indikator von Totgeburten

5. Zusammenfassung

6. Literatur

Anhang

1. Einleitung

Unter den verschiedenen Bestandteilen des Serums und Urins der Schwangeren hat das Östriol deswegen eine vorrangige Bedeutung für die pränatale Diagnostik gewonnen, weil neben plazentaren Zellen auch fetale Organe an der Biosynthese dieses Steroids maßgeblich beteiligt sind.

Am Ende der Schwangerschaft werden täglich etwa 150 mg Östrogene produziert und ausgeschieden (6, 21, 32, 38, 39, 43). Ihre Vorstufe, das Dehydro-epi-androsteron-Sulfat (DHEA-S) wird zu etwa 90 % von der Nebennierenrinde des Fetus (feto-placentare Östrogensynthese), zu etwa 10 % von der Nebennierenrinde der Schwangeren (materno-placentare Östrogensynthese) geliefert (38).

Auf dem ersteren Syntheseweg wird der überwiegende Teil der Steroide durch die fetale Leber am C-Atom 16 (und - oder C-Atom 15) hydroxyliert, auf dem letzteren Syntheseweg wird nur ein geringer Teil der Steroide am C-Atom 16 hydroxyliert. Deswegen entstehen auf dem feto-placentaren Weg hauptsächlich Östriol und 15 α - hydroxylierte Produkte, auf dem materno-placentaren - Syntheseweg überwiegend Östradiol und Östron. Die Kapazität der Placenta zur Umwandlung

von 16 Δ Hydroxy - Dehydroepiandrosteron - Sulfat (16 - OH - DHEA-S) in Östriol und zur Abgabe des Östriols an den maternalen Kreislauf ist, mit Ausnahme von extrem seltenen Fällen von Sulfatase-Mangel, immer ausreichend groß. Da somit die metabolisierte 16 Δ OH-DHEA-S-Menge von der Funktion der Nebennierenrinde, der Leber und des Kreislaufes des Fetus abhängt, ist die Östriol-Produktionsrate ein Indikator für das "Wohlbefinden" des Fetus. Da im Plasma der Schwangeren der Anteil des Östriols im Vergleich zu den Gesamt-Östrogenen bei nur ca. 25 % liegt (39) und das konjugierte E_3 (als 3 - Sulfate und 16 - Glucuronide) teilweise vom maternalen Metabolismus von Östron (E_1) und Östradiol (E_2) stammt, erscheint das "freie", also nicht konjugierte Östriol (E_3) (etwa 13 % des Gesamt-Östriols) (32), als der für die Beurteilung der fetoplacentaren Einheit im Plasma relevante Parameter. Im mütterlichen Urin liegen die Östrogene nahezu vollständig als Konjugate vor. Den grössten Anteil stellen die Sulfate und Glucuronide des vorwiegend vom Fetus bereitgestellten E_3 , dessen Anteil in der Literatur zwischen 70 % (32) und 90 % (39) angegeben wird. Durch den höheren E_3 Anteil an der Menge der Gesamtöstrogene im Urin wird auch durch die Bestimmung der Gesamtöstrogene im 24-Stunden-Urin einer Schwangeren der für die

Beurteilung der fetoplacentaren Einheit wichtige Parameter hinreichend genau erfasst.

Je nach Bevorzugung der "Spezifität" oder der "Praktikabilität" der jeweiligen Methode wurden somit von verschiedenen Autoren als Parameter zur Überwachung der gefährdeten Schwangerschaft hauptsächlich das "freie", nicht konjugierte E_3 im Serum (14, 16, 30, 32, 38, 40, 46) oder die Menge der Gesamtöstrogene im 24-Stunden-Urin der Schwangeren bestimmt, wenngleich auch Untersuchungen des E_3 im 24-Stunden-Urin vorliegen (6, 17, 24), die jedoch gegenüber der Bestimmung der Gesamtöstrogene im 24-Stunden-Urin keine grossen Vorteile aufweisen. In den letzten Jahren wird allgemein durch die Entwicklung einfach zu handhabender Radio-Immuno-Assays die Bestimmung "freien" Östriols im Serum bevorzugt, da somit Fehler in der 24-Stunden-Urinmenge durch unvollständige Sammlung und eingeschränkte Nierenfunktion der Schwangeren umgangen werden können. Östrogen-Werte unterhalb der unteren Grenze des Referenz-Bereiches (in der Regel $\bar{x} - 2s$) und subnormaler Anstieg der Östrogen-Werte gelten dabei als Hinweis auf ein fetales Körpergewicht unterhalb der 10-Perzentile und / oder einer chronischen Beeinträchtigung des Fetus. (5, 6, 30, 43, 57). Signifikant abfallende Östrogen-Werte (aktueller Wert um mehr als 35 % unter dem Mittelwert der drei vorherigen

Bestimmungen) können als Hinweis auf eine eher akute Bedrohung des Fetus gelten (48, 61). Daneben werden Östrogen-Untersuchung bei der Überwachung von schwangeren Diabetikerinnen (17, 24) und bei Patientinnen mit EPH-Gestose (51, 54) eingesetzt. In der Regel ist es schwierig, die diagnostische Validität der Östriol-Bestimmungen im Verlauf einer Risiko-Schwangerschaft im Hinblick auf ihren prädiktiven Wert für das "fetale" Wohlbefinden zu charakterisieren, da nach der Geburt der fetale Zustand nicht mehr besteht und der Zustand des Neugeborenen auch vom Geburtsvorgang beeinflusst wird. Im Falle des intrauterinen Fruchttodes scheint der prädiktive Wert der Östriol-Bestimmung besonders hoch zu sein (41, 61).

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, mit Hilfe der elektronischen Datenverarbeitung den Referenzbereich der Gesamt-Östrogen-Ausscheidung im 24-Stunden-Urin zu berechnen. Der Berechnung sollten Labordaten der Jahre 1975 bis 1977 zugrunde gelegt werden. Anhand des Referenzbereiches sollte die Validität der Bestimmung der Gesamt-Östrogen-Ausscheidung für die Vorhersage des Geburtsgewichtes und des Fruchttodes geprüft werden.

2. Material und Methodik

2.1. Daten der Klinik

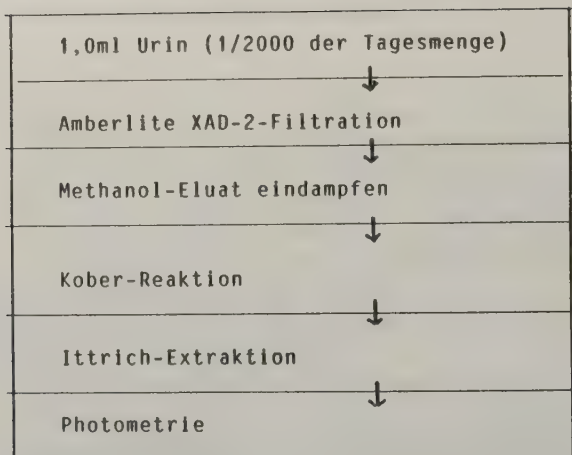
In der I. Frauenklinik der Universität München wurden in der Zeit vom 01.01.1975 bis 30.11.1977 5279 Schwangere bis zur Geburt betreut (Tab. 6). Von diesen Schwangeren und ihren Kindern finden sich 68 qualitative und 51 quantitative Merkmale auf den Erhebungsbögen, die im Rahmen der sogenannten Münchener Perinatal-Studie seit 1975 an der I. Frauenklinik der Universität München ausgefüllt werden. Es sind Angaben zu A) Wohnort der Patientin und soziale Anamnese, zu B) Mutterschaftsvorsorge und Schwangerschaftsrisiken, zu C) Geburtsverlauf, zu D) Entbindungsmodalitäten, zu E) Kindesdaten, zu F) Epikrise, enthalten (8). Diese Daten wurden von der zentralen EDV der Kassenärztlichen Vereinigung Bayerns gespeichert.

2.2. Daten des Laboratoriums

Im Laboratorium für klinische Chemie der I. Frauenklinik der Universität München wurden an 2152 der oben genannten 5279 Schwangeren (Tab. 5) insgesamt etwa 10000 Bestimmungen der Gesamtöstrogene im 24-Stunden-Urin durchgeführt. Die Schwangeren waren Patientinnen der allgemeinen und privaten Pflegeklasse, Patientinnen mit normalem Schwangerschaftsverlauf und Patientinnen mit Risiko-Schwangerschaften wie zum Beispiel alte Erstgebärende und Diabetikerinnen. Von den einzelnen Patientinnen wurden, vorwiegend zwischen der 31. und 41. Schwangerschaftswoche, bis zu 41 Östrogen-Bestimmungen durchgeführt.

2.2.1 Bestimmung der Gesamtöstrogene

Die Sammlung des 24-Stunden-Urins jeder Schwangeren erfolgte in üblicher Weise: Beginn der Sammlung um 7.00 Uhr morgens, wobei die Portion der ersten morgendlichen Miktion verworfen wird, dann vollständige Sammlung bis 7.00 Uhr des nächsten Morgens, einschliesslich der Portion der ersten morgendlichen Miktion. Die Bestimmung der Gesamt-Östrogene im somit gewonnenen 24-Stunden-Urin erfolgt im Laboratorium für klinische Chemie nach der Methode von Kober - Ittrich - Bradlow (40). Die einzelnen Schritte des Verfahrens wurden schematisch in Abbildung 1 zusammengefasst. Die Säulenchromatographische Extraktion der Gesamt-Östrogene mit Amberlite XAD-2 wird seit 01.04.82 durch eine Fest-Flüssig-Extraktion mit Sep-pak-C 18 Kartuschen (hydrophobisiertes Kieselgel) ersetzt (16).



Präzision: Variationskoeffizient von

Tag zu Tag $\approx$ 5 %

Praktikabilität: 30 Proben pro 5 Std.

Abb. 1: Bestimmung der Gesamtöstrogene im
24-Stunden-Urin von Schwangeren (40)

2.2.2. Verschlüsselung der Labordaten

Die auf die einzelne Schwangere bezogenen Ergebnisse der Östrogen-Bestimmungen, die jeweiligen Urinmengen und die zugehörigen kalendarischen Zeitangaben, fanden sich nach Patientennamen geordnet in der Kartei des Laboratoriums für Klinische Chemie. Mit diesen Namen aus der Kartei wurden in den Geburtsbüchern des Kreißsaals der Geburtstermin und die klinik-interne Geburten-Nummer ermittelt. Diese Daten wurden EDV-gerecht verschlüsselt (Abb.2) Zur Identifikation einer Schwangeren wurden 10 Spalten benötigt:

- 1 - 2: Geburten-Jahrgang (z.B. 7 6)
- 3: Allgemeine oder private Pflegeklasse
(z.B. 1 oder 2)
- 4 - 7: Geburten-Nummer (z.B. 0869)
- 8: freibleibend
- 9: Ordnungszahl dieser Lochkarte der Schwangeren
- 0: Gesamtzahl der Lochkarten dieser Schwangeren

Zur Codierung eines der Östrogen-Werte wurden
12 Spalten benötigt:

- 9 - 14: Datum der Bestimmung (z.B. 090476 für
den 9.4.1976)
- 15 - 17: Urin-Volumen in ml/10 (z.B. 1 7 0 für
1700 ml)
- 18 - 19: Östrogen-Menge der Bestimmung in mg
(ganzzahlig, kleiner 0,5 abgerundet, gleich
und grösser 0,5 aufgerundet)
- 20: freibleibend

Zur Codierung der folgenden Östrogen-Bestimmungen
wurden die folgenden 12 Spalten in analoger Weise
belegt.

Auf jeder Karte standen 70 Spalten zur Verfügung,
auf einer Zeile konnten also maximal 5 Östrogen-
Werte codiert werden; bei mehr als 5 Bestimmungen
wurden für eine Schwangere mehrere Lochkarten
codiert.

2.3. Kombination der Klinikdaten mit den Labordaten und Extraktion der Daten für die "Östrogenstudie"

Mit Zustimmung des Klinikdirektors wurde mit Brief vom 12.09.1979 die Kassenärztliche Vereinigung gebeten, die dort als Ergebnisse der Perinatalstudie gespeicherten Daten der Patientinnen der I. Frauenklinik der Universität München für die hier beschriebenen Untersuchungen freizugeben. Am 31.3.1980 wurde dem Institut für Medizinische Informationsverarbeitung, Statistik und Biomathematik (Professor Dr. Selbmann) die etwa 10000 EDV-gerecht auf die Geburten-Nummern verschlüsselten Östrogen-Werte der 2152 Schwangeren (Abb. 2) zum Ablocken und zum Einspeisen in die EDV gegeben. Das Institut wurde gebeten entsprechend den früher getroffenen Vereinbarungen (Brief vom 11.10.1979) folgende Arbeiten auszuführen.

1. Ablocken und Eingabe der Labordaten in die EDV (Abb. 2)
2. Zuordnen der Labordaten zu den im Rahmen der Perinatal-Studie gewonnenen Klinikdaten der Schwangeren der I. Frauenklinik der Universität München über die klinikinternen Geburtennummern
3. Exzerpieren folgender Angaben aus dieser Datenbank:
 - a) Alle schwangeren Nicht-Diabetikerinnen, die zum errechneten Termin von einem lebenden,

[illegible]

Abb. 2: Ablochschaema für die EDV-gerechte Verschlüsselung der Östrogenwerte

unauffälligen Kind entbunden wurden
(Referenzpopulation).

- b) Einen Östrogen-Wert von jeder Schwangeren der Referenzpopulation nach dem Zufallsprinzip auszuwählen und mit der jeweiligen Schwangerschaftswoche anzugeben (Referenzbereich).
- c) Die Geburtsgewichte der Neugeborenen der Referenzpopulation in drei Klassen aufgeteilt:
- Klasse I : Geburtsgewicht unter 3000 g
Klasse II : Geburtsgewicht 3000 - 3500 g
Klasse III : Geburtsgewicht über 3500 g
mit den dazugehörigen Östrogen-Werten.
- d) Alle Schwangeren, die von einem toten Kind entbunden wurden, mit den dazugehörigen Östrogen-Werten.

2.4. Aufbereitung der extrahierten Daten

2.4.1. Referenzbereich der Gesamtöstrogen- Ausscheidung

Von den Östrogen-Werten der Referenzpopulation wurden für jede Schwangerschaftswoche die arithmetischen Mittelwerte $\bar{x}$ mit Standardabweichung s und die Mediane mit 10. und 90. Perzentile, sowie der $\bar{x} \pm 2s$ - Bereich als Referenzbereiche bestimmt.

2.4.2. Gesamtöstrogenausscheidung in Abhängigkeit vom Geburtsgewicht

Die nach den Gewichten der Neugeborenen gruppierten Östrogenwerte wurden auf statistisch signifikante Unterschiede der Median-Werte geprüft. Der statistische Test erfolgte als U-Test nach Mann und Whitney, Vergleich zweier unabhängiger Stichproben durch parameterfreies Prüfverfahren (zweiseitige Fragestellung) (12).

2.4.3. Gesamtöstrogenausscheidung bei Schwangerschaften mit Totgeburt

Totgeburten wurden über folgende Verfahren ermittelt.

- a) Nach den Angaben des Instituts für Statistik und Biomathematik ergab die Perinatalstudie, daß im Zeitraum 1975 bis 1977 in der I. Frauenklinik 63 Totgeburten erfolgten, und daß davon 16 unter den 2152 Schwangerschaften der vorliegenden "Östrogenstudie" vorgekommen sein sollten. Von den angegebenen 16 Totgeburten konnte ich nur 9 als Schwangerschaften der "Östrogenstudie" identifizieren. Die restlichen 7 im folgenden aufgeführten Schwangerschaften waren in den mir vorliegenden Unterlagen nicht enthalten.

1. 1975 - Geburtennummer 10398
2. 1976 - Geburtennummer 10670
3. 1977 - Geburtennummer 10770
4. 1977 - Geburtennummer 10998
5. 1977 - Geburtennummer 20037
6. 1977 - Geburtennummer 20306
7. 1977 - Geburtennummer 20627

- b) Nach eigener Durchsicht der Geburtenbücher erfolgten im oben angegebenen Zeitraum in der I. Frauenklinik 48 Totgeburten, von denen ich 10 als Schwangerschaften der "Östrogenstudie" identifizieren konnte. Diese Gruppe der Totgeburten wurde in Form der Einzelfallanalyse untersucht (Tabelle 6). Die zusätzlich zu den 9 aus den Angaben des Instituts für Statistik identifizierte Schwangere der Östrogenstudie wird in Tab. 6 als Nr. 5 geführt.

3. Ergebnisse

3.1. Referenzbereich der Gesamtöstrogen- Ausscheidung

3.1.1. Referenzgruppe

Von den insgesamt 2152 Schwangeren, von denen in den Jahren 1975 bis 1977 Gesamtöstrogene im 24-Stunden-Urin bestimmt worden waren, verblieb nach Ausschluss der an Diabetes mellitus erkrankten Patientinnen, sowie nach Ausschluss der Schwangeren mit Totgeburten nach Angaben des Instituts für Statistik und Biomathematik die Referenzgruppe mit 1489 Schwangeren. Die geschätzte Häufigkeit der Östrogenbestimmungen in dieser Gruppe ist in Tab. 1 zusammengefaßt.

Anzahl der Gesamt- östrogenbestimmung	1 - 2	3 - 5	6 - 10	> 10
prozentualer Anteil [./.]	56	21	18	5

Tab. 1: Prozentuale Verteilung der Anzahl der
Gesamtöstrogenbestimmungen pro Schwangerer
Die Ergebnisse wurden nach dem Stichproben-
prinzip durch Auszählen von 100 Fällen
ermittelt

3.1.2. Referenzbereich mit Annahme einer Normalverteilung

Die nach dem Zufallsprinzip ausgewählten Östrogen-Werte jeder einzelnen Schwangerschaftswoche wurden zunächst als normalverteilt angesehen. Von den Östrogenwerten jeder Schwangerschaftswoche wurden das arithmetische Mittel $\bar{x}$ und die Standardabweichung s berechnet, die Ergebnisse sind in Tabelle 2 zusammengefasst. Deren graphische Darstellung entspricht der mittleren Kurve in Abbildung 3.

3.1.3. Referenzbereich ohne Annahme einer Normalverteilung

Von den Östrogen-Werten jeder Schwangerschaftswoche wurden die Mediane, sowie die 10. und 90. Perzentilen errechnet. Die Ergebnisse sind in Tabelle 2 zusammengefasst und in Abbildung 4 dargestellt.

3.2. Referenzbereich und Gewicht der Neugeborenen

3.2.1. Gruppierung der Neugeborenen nach Gewichtsklassen

Innerhalb der festgelegten Gewichtsklassen
(Seite 13, c) wurden die Mediane der
Gesamtöstrogen-Werte in der jeweiligen
Schwangerschaftswoche in Tabelle 3 numerisch,
in Abbildung 5 graphisch dargestellt.

vollendete Schwangerschaftswoche	N	$\bar{x}$	s	10.Perzentil	Median	90.Perzentil
31	4	20,3	9,3	-	18	-
32	8	16,1	4,6	-	18	-
33	14	18,0	5,1	-	16	-
34	19	22,9	6,8	-	22	-
35	47	19,7	6,7	-	20	-
36	88	22,2	6,5	13	21	33
37	160	23,8	7,3	16	23	34
38	252	26,9	8,6	16	26	38
39	557	27,8	8,8	17	27	40
40	304	28,3	8,9	17	27	40
41	36	27,1	10,6	12	27	43
Summe	1 489					

Tabelle 2: Östrogenausscheidung am Ende der Schwangerschaft.

N Anzahl der Östrogenwerte pro Schwangerschaftswoche; $\bar{x}$ deren Mittelwert, s Standardabweichung, Median, 10. und 90. Perzentile (mg/24h). Von jeder der 1 489 Schwangeren der Referenzpopulation wurde nur ein Östrogenwert aufgenommen, der nach dem Zufallsprinzip ausgewählt wurde.

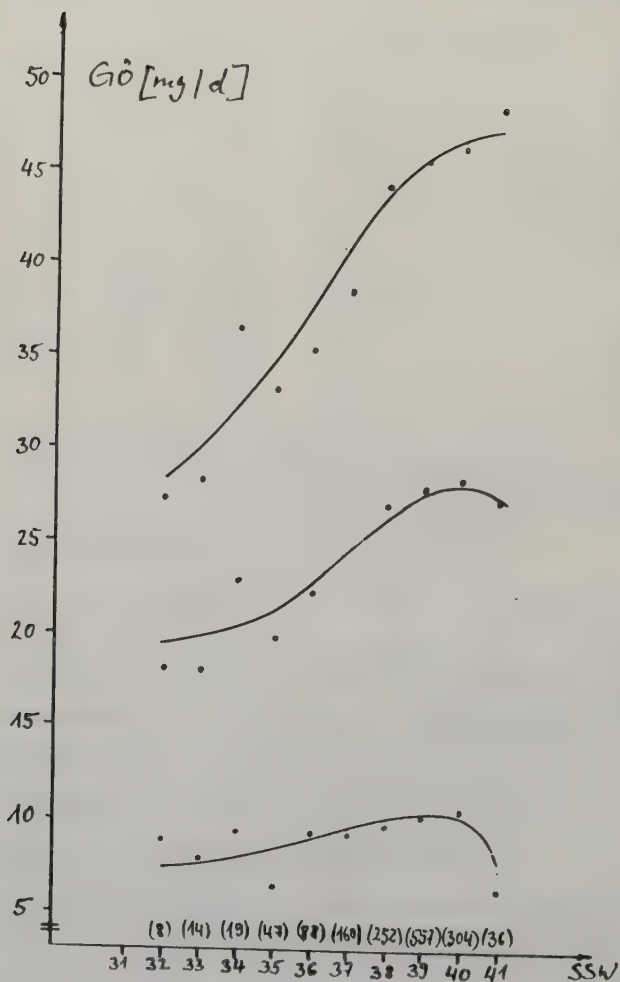


Abbildung 3: Gesamtöstrogene im 24-Stunden-Urin (mg/24h).
Mittelwert und doppelte Standardabweichung sind eingezeichnet.
In Klammern () die Anzahl der Werte pro Woche.
(s. Tab. 2). Die Ausgleichskurven wurden von Hand nach Augenmaß eingezeichnet.

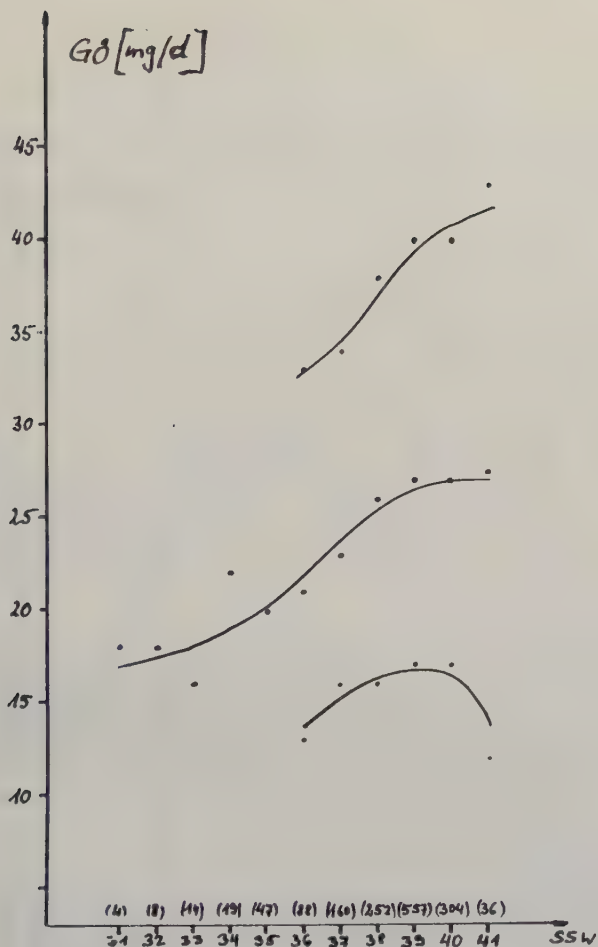


Abb. 4: Gesamtöstrogene (Gö) im 24-Stunden-Urin (mg/24h). Median, 10. und 90. Perzentile sind eingezeichnet. In Klammern () die Anzahl der Werte pro Woche (s.Tab. 2). Die Ausgleichskurven wurden von Hand nach Augenmaß eingezeichnet.

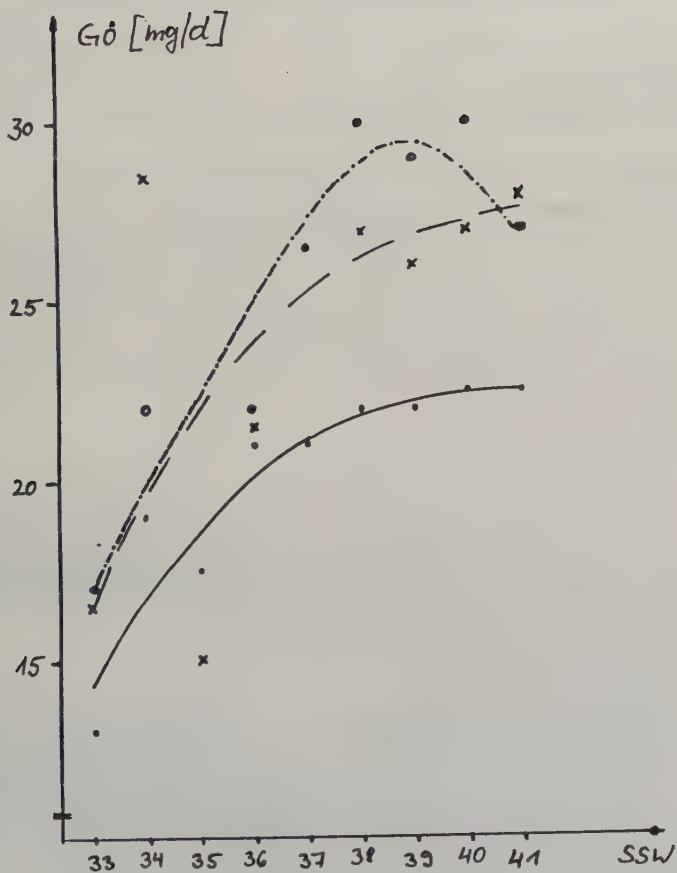


Abb. 5: Gesamtöstrogene (Gö) im 24-Stunden-Urin (mg/24h).

Aufteilung der Referenzpopulation in drei Gruppen nach Gewichtsklassen der Neugeborenen. Die Medianwerte der Gruppen sind für jede Woche eingezeichnet (s.Tab.4).

- Geburtsgewicht unter 3000 g (281 Neugeborene)
- - - - - x Geburtsgewicht 3000 - 3500 g (631 Neugeborene)
- o o Geburtsgewicht über 3500 g (565 Neugeborene)

Die Kurven wurden von Hand nach Augenmaß gezeichnet.

3.2.2. Statistische Prüfung der Kennwerte für Gewichtsklassen und Gesamt-Östrogen-Mengen

Die Ergebnisse der Untersuchung auf statistisch
signifikante Unterschiede der Mediane innerhalb
der drei Geburtsgewichtsklassen sind in
Tabelle 4 zusammengefasst.

Geburtsgewicht (g)	unter 3000	3000 - 3500	über 3500
unter 3000	--	signifikant für $\alpha = 0.10$	signifikant für $\alpha = 0.05$
3000 - 3500	signifikant für $\alpha = 0.10$	--	nicht signifikant
über 3500	signifikant für $\alpha = 0.05$	nicht signifikant	--

Tabelle 4: Ergebnisse der statistischen Prüfung auf
signifikante Unterschiede der Mediane der Gesamt-
Östrogenwerte von drei Gruppen der Referenz-
population. Gruppierung der Schwangeren nach
Gewichtsklassen der Neugeborenen (s.Tab. 3).
U-Test nach Mann und Whitney;
 α : Irrtumswahrscheinlichkeit

3.3. Östrogenausscheidung bei Totgeburten

Die Schwangerschaften mit Totgeburt der vorliegenden Östrogenstudie (s. 2.4.3.) sind in Tab. 5 aufgelistet.

Die klinischen Angaben über die 10 Schwangeren mit Totgeburt wurden aus den jeweiligen Krankengeschichten extrahiert. Die dazugehörigen Östrogenwerte wurden aus der Datei des Laboratoriums entnommen. Die Ergebnisse sind in Tab. 6 zusammengefaßt.

	Geburten		Totgeburten		
	Anzahl		Anzahl		
	Perinatal- studie	davon in östrogen- studie	Geburtenbuch	davon in östrogen- studie	Geburtennummern der in der östrogenstudie erfaßten Fälle
1975	1690	713	21	5	10136, 10670, 20285, 20622, 10759*
1976	1709	674	18	3	10149, 10287, 20397
1977	1880	765	9	2	10661, 10941
Summe	5279	2152	48	10	

Tab. 5: Totgeburten der Jahre 1975 - 1977, I. Frauenklinik der Universität München.

* Dokumentation der Östrogenbestimmung nicht aufzufinden.

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12 13
1 10136/75	34 35 36 37	12, 19, 17 17, 16, 21, 20, 21 20, 20, 19, 20, 21 22, 22, 20, 21, 25, 18, 21	16 19 20 21	7,8 8,3 9,0 9,5	↑ ↑ ↑ ↑	→ nach Anstieg	+	+	EPH-Gestose Gestations- Diabetes mellitus	2950 g "Plazentainsuffizienz" klares Fruchtwasser	37 1
2 20285/75	32	11, (<3, post mortem)	--	7,4			Ø	+	Ø	Hydrocephalus, Wolfs- rachen, Nabelschnur- umschlingung, Maz.II°	32 3
3 20622/75	36 37 38	30, 39 34 39, 35, 32, 28, 13	-- -- 29	9,0 9,5 10	↑ - ↓	↓	+	Ø	Zustand nach Myom- enukulation	2240 g Sectio caesarea am toten Kind	38 0
4 10670/75	40	14 (420ml)	--	10,3	-	-	+	+	Ø	Nabelschnurvorfal, bei vorzeitigem Blasen- sprung, Vakuumentraktion mißlungen	40 2
5 10759/75	34	16*	--	7,8	-	-	Ø	Ø	Ø	Rh-Inkompatibilität, EPH-Gestose, Maz.III° Plazenta 1250g	34 1
6 10149/76	32	4	--	7,4	-	-	Ø	+	Ø	vorzeitige Plazenta- lösung, retroplazentares Hämatom	32 3
7 10287/76	36 37 38	7, 8, 13, 16, 13, 11, 13 16, 14, 12, 10, 13	-- 14 14	9,0 9,5 10	↑ ↑ ↑	→	+	+	Verdacht auf Gestations- Diabetes	erbsbreitartiges Frucht- wasser stat. Aufnahme i.d. 36. SSW wegen Östrogenabfall, Verdacht auf Trisomie 21	38 1
8 20397/76	35 37	20, 22 26, 27	-- --	8,3 9,5	↑ ↑	↑	Ø	+	Ø	übelriechendes braunes Fruchtwasser, Amnionin- fekt, straffe Nabel- schnurumschlingung	37 1
9 10661/77	40	12 (400 ml)	--	10,3	-	-	Ø	+	Ø	gelbliches Frucht- wasser Maz I°-II°	40 5
10 10941/77	35 36	13, 11 (4, post mortem)	-- --	8,3 9,0	↑ ↑	→	Ø	+	Ø	resectio caesarea placenta praevia	36 0

- Spalte 1: Geburtennummer / Fallnummer
 2: Schwangerschaftswoche der Östrogenbestimmung (en)
 3: Östrogenausscheidung (en) (mg/24h)
 4: Mittelwert der Östrogenausscheidungen in dieser Schwangerschaftswoche
 5: Untergrenze des Referenzbereiches der Östrogenausscheidung¹⁾
 6: Tendenz der Östrogenausscheidung innerhalb der Woche¹⁾
 7: Tendenz der Östrogenausscheidung innerhalb des Beobachtungszeitraumes¹⁾
 8: C T G, (etwa bis 24 h ante partum) liegt vor +, liegt nicht vor Ø
 9: Sektionsprotokoll liegt vor +, liegt nicht vor Ø
 10: Klinische Angaben zur Mutter²⁾
 11: Klinische Angaben zum Kind
 12: Schwangerschaftswoche der Entbindung
 13: Intervall (in Tagen) zwischen der letzten Östrogen-Bestimmung und Entbindung

¹⁾ Differenz zweier aufeinanderfolgender Werte der Östrogenausscheidung gilt als gleichbleibend, wenn sie die methodisch bedingte Varianz (Variationskoeffizient) der Bestimmung nicht signifikant über - oder unterschreitet, sonst als steigend oder fallend.

²⁾ Ø: keine Besonderheiten bekannt

→ gleichbleibend
 ↑ ansteigend
 ↓ abfallend

4. Diskussion

4.1. Referenzgruppe

Die Interpretation diagnostischer Befunde erfolgt zumeist auf der Basis eines Vergleiches des aktuellen Befundes mit interindividuellen oder intraindividuellen Referenzwerten (19). Da die Östrogenbestimmungen als Verlaufskontrollen verstanden werden, sind zu ihrer Auswertung beide Verfahren möglich. Für interindividuelle Vergleiche sind "Referenzindividuen" zu definieren und zur "Referenzgruppe" zusammenzufassen. Im Rahmen der vorliegenden retrospektiven Studie rekrutierten sich die Referenzindividuen aus den 2 152 Schwangeren der Jahre 1975 - 1977, die in der I. Frauenklinik der Universität München betreut worden waren, und deren Östrogenausscheidung einmal oder mehrmals gemessen worden war.

Die 2152 Schwangeren als Referenzpersonen heranzuziehen ist deswegen nicht unproblematisch, weil die Indikationen zur Östrogenbestimmung nicht definiert und von den verschiedenen behandelnden Ärzten wahrscheinlich verschieden gestellt worden waren. Die Gruppe der Schwangeren kann sicherlich

nicht als "Normalkollektiv" bezeichnet werden, ganz abgesehen von der bekannten Problematik, den Begriff der "Normalität" zu definieren. Sie kann aber trotz ihrer heterogenen Zusammensetzung deswegen heuristisch als Referenzgruppe herangezogen werden, weil erst im nachhinein, über den Zustand des Neugeborenen, mehr oder weniger homogene "normale" von "abnormen" Gruppen unterschieden werden. Da es in der vorliegenden Arbeit darum geht, den diagnostischen Wert der Östrogenausscheidung zu charakterisieren, und da der diagnostische Wert sich auf den Zustand des Fetus bezieht, der den Zustand des Neugeborenen mehr oder weniger stark determiniert, erscheint der gegebene Ansatz prüfenswert. Aus der vorgegebenen Gesamtpopulation der Schwangeren mit Östrogenbestimmungen der I. Frauenklinik wurde schließlich der Teil der Referenzpersonen herangezogen, der vom Institut für Statistik (H.K.Selbmann) definiert wurde als "Nicht-Diabetikerinnen, die am berechneten Termin von einem lebenden Kind entbunden wurden". Durch diese Einschränkung wurden extrem abnorme Schwangerschaften eliminiert und die Anzahl der Referenzpersonen auf 1 489 Schwangere reduziert. Es war nicht möglich nachzuprüfen, ob die ausgeschlossenen 663 Schwangerschaften tatsächlich alle als Schwangerschaften mit Diabetes oder mit Früh- oder Totgeburten einzuordnen sind.

Leider war es auch nicht möglich, aus der Referenzgruppe die Schwangeren auszuschließen, die mit Antibiotika oder Glukokortikoiden behandelt worden waren. Auch ließ es die Unzulänglichkeit unserer Datenbank und Datenverarbeitung nicht zu, den Zustand der "Referenz-Neugeborenen" stärker zu präzisieren und damit die Referenzpersonen besser zu charakterisieren.

[Zur Definition der Begriffe Referenzpopulation, Referenzindividuen, Referenzgruppe s. 25, 58].

Beispiel für die Definition einer Referenzgruppe von Schwangeren: " these gravidas were deliveredwithin 42 weeks of their last menstrual period, completed singleton pregnancies without complications, and had normal healthy babies with birth weights above the tenth percentile and 5 minute Apgar scores of 7 and above " (34).

4.2. Referenzbereich

Die fast 10 000 EDV-gerecht eingeschlüsselten Werte über die Östrogenausscheidung der oben definierten Referenzindividuen wurden herangezogen, um Referenzbereiche der Östrogenausscheidung zu definieren. Eine statistisch repräsentative Menge von Östrogenwerten wurde dadurch gewonnen, daß von jeder der Referenzpersonen nur ein einziger, vom Institut für Statistik nach dem Zufallsprinzip ausgewählter Wert, als Referenzwert berücksichtigt wurde. Die Verteilung dieser Werte wurde parametrisch und nicht-parametrisch charakterisiert.

(Abb. 3 und 4) (44, 50, 55). Da die Mittelwerte weitgehend mit den Medianwerten übereinstimmen, dürfte die Verteilung der Werte nicht stark von einer Normalverteilung differieren (Tabelle 2). Die Lage der Mittelwerte stimmt weitgehend überein mit dem Ergebnis einer früheren mit gleicher analytischer Methode durchgeführten Untersuchung unserer Arbeitsgruppe (38 - 40), die auf der Annahme einer Normalverteilung der Östrogenwerte basierte. Allerdings wurden damals Standardabweichungen berechnet, die um die Hälfte kleiner waren als die in der vorliegenden Arbeit berechneten Werte (Tabelle 2).

Von anderen Autoren wurde eine logarithmische Verteilung der mit dem Urin ausgeschiedenen Östrogenmengen angegeben (11, 21).

Die obere Grenze des Referenzbereiches fand bisher wenig Beachtung (22). Die untere Grenze des Referenzbereiches der Östrogenausscheidung findet in der Diagnostik der gefährdeten Schwangerschaft besondere Beachtung, da sie Diskriminationswerte festlegt. Wie üblich, wurde auch hier in der vorliegenden Arbeit für die jeweilige Schwangerschaftswoche "Mittelwert - 2s (6, 24, 30, 32, 40, 41, 43) und "10. Perzentile" (5, 51) als untere Grenze des Referenzbereiches definiert (Abb. 3 und 4). Die über die 10. Perzentile definierte untere Grenze des Referenzbereiches entspricht dem Verlauf der unteren Grenze des Referenzbereiches der früheren Untersuchung, in der von jeder Referenzperson alle Östrogenwerte in die Berechnung des Referenzbereiches einbezogen worden waren (Tab. 7).

SSW	$\bar{x} - 2 s$ [mg] (Abb. 3)	10. Perzentile [mg] (Abb. 4)	$\bar{x} - 2 s$ [mg] (Literaturzitat (40))
32	7,4	--	6,8
33	7,6	--	8
34	7,8	--	10
35	8,3	--	12
36	9,0	13,6	14
37	9,5	15,1	15,5
38	10,0	16,3	16,5
39	10,5	16,8	17
40	10,3	16,5	17,3
41	7,2	13,7	17,3

Tabelle 7: Untere Grenzen der Gesamt-östrogen-Ausscheidung im 24-Stunden-Urin [mg] als $\bar{x} - 2 s$ des Referenzkollektivs nach Abbildung 3, als 10. Perzentile der Median-Werte nach Abbildung 4 und als $\bar{x} - 2 s$ nach Literaturzitat (40).

Infolge der Einschränkung auf nur einen Wert pro Referenzperson, die in der jetzigen Untersuchung vom Institut für Statistik für erforderlich gehalten wurde (H.K.Selbmann, persönliche Mitteilung), wird in der vorliegenden Untersuchung das für eine statistische Auswertung veranschlagte Minimum von 120 Werten (44, 50) in den einzelnen Segmenten der 31. bis 36. Schwangerschaftswoche nicht erreicht. Bedauerlicherweise konnten die ebenfalls EDV-gerecht eingeschlüsselten Angaben über die von den Referenzpersonen ausgeschiedenen Urinmengen nicht, wie geplant, in die Auswertung einbezogen werden. Damit entfiel eine Möglichkeit, die Vollständigkeit der zur Referenzwertermittlung herangezogenen Proben zu kontrollieren.

Die Abhängigkeit der Mittelwerte und Mediane ($\tilde{y}$) von der Schwangerschaftsdauer (x) (Abb. 3 und 4) legt neben dem "Referenzbereich" auch den "Referenzanstieg" ($\Delta \tilde{y} / \Delta x$) fest. Für gleichlange Segmente (Δx_i , z. B. i^{te} Schwangerschaftswoche) könnte der relative Anstieg $\Delta \tilde{y}_i = (\tilde{y}_{i+1} - \tilde{y}_i) / \tilde{y}_i$ ermittelt werden, der für Urinöstrogene selten (35) für Serumöstrogene häufiger (3, 9, 10, 47) berechnet worden ist. Da aber die zur Bestimmung des Referenzbereiches extrahierten Daten für die einzelnen

Schwangerschaftswochen sehr unterschiedliche Mengen und für die 31. bis 36. Schwangerschaftswoche zu geringe Mengen von Werten ergab (Tabelle 2), mußte auf diese Möglichkeit verzichtet werden. Eine zuverlässige Charakterisierung des Referenzanstiegs und seine Abgrenzung gegen die Tag - zu - Tag Varianz, im Mittel etwa 15 % nach den Ergebnissen früherer Untersuchungen unserer Arbeitsgruppe (38 - 40), etwa 20 % nach neueren Angaben eines anderen Autors (60), wäre allerdings für die vorurteilsfreie Beurteilung von Verlaufskontrollen von grösster Bedeutung.

Für den intraindividuellen Vergleich (27 - 29) werden jeweils die aktuellen und die in der gleichen Schwangerschaft früher gewonnenen Befunde herangezogen. Der Vorteil dieses Verfahrens liegt darin begründet, daß der zum Vergleich herangezogene intraindividuelle Referenzbereich notwendigerweise enger ist, als der entsprechende intraindividuelle Referenzbereich (11). Die statistische Sicherung intraindividueller Referenzbereiche war in der vorliegenden Arbeit nicht möglich. Das diagnostische Verfahren beschränkte sich darauf zu prüfen, ob der aktuelle Wert der Östrogenausscheidung den Mittelwert der vorangegangenen drei Bestimmungen signifikant über- oder unterschritt. Als signifikant wurde eine Differenz von mindestens 35 % definiert, was dem diagnostischen Vorgehen beim Beurteilen von Serum-Östrogenwerten entspricht (3).

4.3. Referenzbereich und Gewicht der Neugeborenen

Die Frage, ob zwischen der Östrogen-Produktionsrate und dem Geburtsgewicht ein Zusammenhang besteht, ist für die praktische Geburtshilfe von untergeordneter Bedeutung. Die Abschätzung des fetalen Gewichtes mit Hilfe bildgebender Verfahren läßt vom methodischen Ansatz her präzisere Ergebnisse erwarten als das sehr indirekte Verfahren, über die Produktionsrate irgendeines Stoffwechselproduktes auf das Gewicht des Fetus zu schließen (52). Die Korrelation zwischen Östrogenausscheidung und Geburtsgewicht wurde in der vorliegenden Arbeit deswegen untersucht, weil mit dem Geburtsgewicht eine Zahl erhalten wird, die eine Klassifizierung in eutrophes und hypotrophes Neugeborenes erlaubt, und weil damit die intrauterine Entwicklung zumindest eines Teils der Neugeborenen retrospektiv charakterisiert werden kann. Da in unserer Referenzgruppe per definitionem vorzeitige Entbindungen ausgeschlossen worden sind, sollte eine Fehlklassifikation der Neugeborenen durch Einbeziehung eutropher Frühgeborener in die Klasse hypotropher Reifgeborener vermieden worden sein, andererseits wurde aber hierdurch die Klasse der hypotrophen Frühgeborenen ausgeschlossen. Unsere Definition hypotropher

Reifgeborener allein über die Tragzeit und über das Geburtsgewicht vermeidet die mehr oder weniger subjektiven Kriterien verschiedener "Reifescorcs" (31, 36, 49), verzichtet dafür aber auch auf eine Unterscheidung zwischen "Neugeborenen mit physiologisch niedrigem Geburtsgewicht" und "Neugeborenen mit pathologischer Wachstumsretardierung" (37).

In Tabelle 3 und 4 und in Abb. 5 sind unsere Östrogen-Referenzwerte nach Gewichtsklassen I, II, III der Neugeborenen geordnet dargestellt. Die Klassengrenzen von 3000g (I/II), bzw. 3500g (II/III) entsprechen dabei ungefähr der 25. bzw. 50. Perzentile der Geburtsgewichte von Neugeborenen in der 40. Schwangerschaftswoche.

Die Abb. 5 zeigt, daß die Mediane der Klassen II und III nahe beieinander liegen, und daß sie sich von den Medianen der Klasse I deutlich unterscheiden. Dies wird durch das Ergebnis des statistischen Tests (U - Test nach Mann und Whitney; zweiseitige Fragestellung) bestätigt. Es ergaben sich signifikante Unterschiede zwischen den Östrogenausscheidungen der Klasse I einerseits und den Klassen II und III andererseits mit Irrtumswahrscheinlichkeiten $\alpha = 0,10$ beziehungsweise $\alpha = 0,05$. Zwischen den Östrogenausscheidungen der Klassen II und III ergab sich kein

signifikanter Unterschied (Tabelle 4). Eine Korrelation zwischen dem Anstieg der Östrogenproduktion in Abhängigkeit von der Schwangerschaftsdauer und dem Gewicht des Neugeborenen konnte mit den vorliegenden Daten nicht an Einzelschwangerschaften untersucht werden, da von jeder Schwangeren nur ein Östrogenwert in die Untersuchung eingegangen ist.

Die Korrelation zwischen Östrogen-Produktionsraten und Geburtsgewichten wurde von verschiedenen Autoren untersucht (1, 2, 5, 6, 20, 26, 32, 43, 52). Low et al. (43) fanden signifikante Unterschiede in den Geburtsgewichtsklassen kleiner 10. Perzentile, 10. bis 24. Perzentile, 25. bis 50. Perzentile und größer gleich 50. Perzentile. Bergsjø et al (6) kamen zu ähnlichen Ergebnissen, fanden allerdings signifikante Unterschiede lediglich zwischen den Geburtsgewichtsklassen kleiner 10. Perzentile und größer 25. Perzentile. Allerdings wurde herausgestellt, daß der Verlauf der Östrogen-Werte von grösserer Bedeutung war als ihre absolute Höhe. Benz et al. (5) fanden keine signifikanten Unterschiede zwischen den Östrogenwerten der verschiedenen Gewichtsklassen. Diese Autoren wie auch u.a. Kyank (42), Aickin et al (1) und Mc Dowell et al (18) errechneten stärkere

Korrelationen zwischen den Geburtsgewichten und der Konzentration des plazentaren Lactogens (hPL). Die Häufigkeit der richtigen Erkennung fetaler Mangelentwicklungen über Östrogenbestimmungen ("Sensibilität") wurde mit 60 % (52) oder 30 % bis 40 % (1, 2, 20, 26, 42) angegeben, die Häufigkeit falsch positiver Ergebnisse mit 31% (52).

4.4. Östrogenausscheidung als Indikator von Totgeburten

Der Wert der Östrogenbestimmungen als diagnostisches Hilfsmittel zur Erkennung gefährdeter Schwangerschaften kann, wenn überhaupt, nur sehr grob abgeschätzt werden, u.a. wegen der Unzulänglichkeiten der Daten über den Zustand des Fetus, die als Aussenkriterien herangezogen werden könnten (23, 61). Nur die Minimalforderung, die an einen Test zur Überwachung von Schwangerschaften gestellt werden muß, die Forderung, daß der Test den intrauterinen Fruchttod anzeigen, besser noch voranzeigen muß, kann hinreichend zuverlässig geprüft werden.

Von den 48 Totgeburten unserer Klinik im Beobachtungszeitraum 1975 bis 1977 ereigneten sich nur 10, also nur etwa 20 %, am Ende von Schwangerschaften, in denen zumindestens eine Östrogenbestimmung erfolgt war. Von den 5279 Geburten unserer Klinik im gleichen Zeitraum waren es 2152 Fälle (also etwa 40 %), in denen während der Schwangerschaft mindestens eine Östrogenbestimmung erfolgt war. Wahrscheinlich ist das Verhältnis 20 % / 40 %, darauf zurückzuführen, daß von den Frauen mit intrauterinem Fruchttod ein grösserer Teil nur zur Entbindung in unsere

Klinik eingewiesen worden ist, wogegen von den Schwangerschaften, die mit der Geburt eines lebenden Kindes abgeschlossen wurden, doch ein grösserer Teil auch während der Schwangerschaft von Ärzten unserer Klinik betreut und damit auch unserem Laboratorium zur Östrogenbestimmung zugeführt worden war.

Von den 10 Schwangerschaften, die mit Totgeburten endeten und von denen Östrogenwerte unseres Laboratoriums vorlagen (Tabelle 6) ist die Beurteilung des diagnostischen Wertes der Östrogenausscheidung in den Fällen Nr. 2, 4, 5, 6, 9 dadurch beeinträchtigt, daß in diesen Fällen nur je ein einziger Östrogenwert vor dem intrauterinen Fruchttod gemessen worden war (für den zweiten Wert im Fall Nr. 2 erfolgte die Urinsammlung nach dem intrauterinen Fruchttod). Für die diagnostische Validierung der Östrogenbestimmung als Verlaufskontrolle eignen sich also nur die Fälle Nr. 1, 3, 7, 8 und 10. In der folgenden Diskussion gelten die Östrogenwerte als pathologisch, die unterhalb des Wertes $\bar{x} - 2s$ und / oder um mindestens 35 % niedriger liegen als die früheren Werte, die , nach Möglichkeit durch den Mittelwert der drei vorangegangenen Bestimmungen repräsentiert

werden (38 - 40). Die Volumina der untersuchten Urinproben lagen im allgemeinen über 800 ml/24 Std.; die Proben galten somit als vollständig, abgesehen von den Proben der Fälle Nr. 4 (420 ml, "dreimal weggeschüttet") und Nr. 9 (400 ml).

Von den 5 Schwangerschaften mit Totgeburten in denen nur ein einzelner Östrogenwert gemessen war, können die Fälle Nr. 2, 6 und Nr. 9 auch aus anderen Gründen nicht zur Validierung der Östrogendiagnostik beitragen: im Fall Nr. 2 und 6 waren mit 3 Tagen, im Fall Nr. 9 waren mit 5 Tagen zwischen der Sammelzeit der Probe und dem Absterben der Frucht zu lange Zeiträume verstrichen, als daß man von der Östrogenbestimmung noch einen Hinweis auf den Fruchttod erwarten könnte. In den anderen zwei Fällen, Nr. 4 und 5 lagen zwischen Sammelzeit und Geburt Intervalle von 0 - 2 Tagen. Bei Nabelschnurvorfal als vermutlicher Todesursache (Nr. 4) kann vernünftigerweise von der Östrogenbestimmung, die 2 Tage vor diesem Ereignis erfolgte, kein Warnzeichen erwartet werden. Bei einer Urinmenge von 420 ml muß zusätzlich mit einem Sammelfehler gerechnet werden. Somit bleiben von den Schwangerschaften mit Totgeburten und nur einem einzelnen Östrogenwert nur der Fall Nr. 5 und, mit Einschränkungen (s.oben), Nr. 2 zur weiteren Diskussion. Hier lagen

die Östrogenwerte im Normalbereich und es werden Blutgruppen - Inkompatibilität und Mißbildung mit Nabelschnurumschlingung als Todesursachen vermutet. Daß Blutgruppen- Inkompatibilität (Nr. 5) die Östrogenproduktionsrate nicht beeinträchtigt, ist zwar seit langem bekannt, aber doch noch immer unerklärlich. Die Hypertrophie der Plazenta wird zur Erklärung herangezogen, damit kann wohl der Substratumsatz, die Aromatisierung der C 19-Steroide, ad hoc erklärt, nicht aber das zumindest ante finem zu erwartende verminderte Substratangebot wegdiskutiert werden. Bei Mißbildungen (Nr. 2, Hydrocephalus) wird in 50 % der Fälle mit verminderter Östrogenproduktion gerechnet (61). Wie weit in diesem Fall als Todesursache die Nabelschnurumschlingung, also ein plötzliches, durch Östrogenwerte niemals vorhersagbares Ereignis, heranzuziehen ist, bleibt unklar. Die Probe für den 2. Östrogenwert wurde in diesem Fall nach dem intrauterinen Fruchttod gesammelt; bei röntgenologisch gesichertem Hydrocephalus ist die Spontangeburt abgewartet worden. Zusammenfassend ist festzustellen, daß keine dieser 5 einzelnen Östrogenbestimmungen zu einem Ergebnis geführt hat, das dem behandelnden Arzt als Warnzeichen für die darauf folgende Totgeburt hätte dienen können.

Von den 5 Schwangerschaften mit Totgeburten, denen mehrere Östrogenbestimmungen vorangegangen waren, wurden im Fall Nr. 8 ansteigende, in den Fällen Nr. 1, 7 und 10 gleichbleibende, niedrige Werte ermittelt. In keinem dieser 4 Fälle kam es also vor dem intrauterinen Fruchttod zu erkennbarem Abfall der Östrogenausscheidung (der letzte Wert im Fall Nr. 10 repräsentiert mit grosser Wahrscheinlichkeit einen Zustand nach dem intrauterinen Fruchttod. Die durch sectio caesarea wegen placenta praevia totalis entwickelte Frucht zeigte Mazeration II.Grades.) Es mag zweifelhaft sein, ob die Fälle Nr. 8 und 10 zur diagnostischen Validierung der Östrogenbestimmungen herangezogen werden können. Im Fall Nr. 8 könnte die Nabelschnurumschlingung als Ursache eines plötzlichen, durch keine Diagnostik vorhersagbaren Fruchttod diskutiert werden; im Fall Nr. 10 können die zwei praefinalen Östrogenwerte kaum als Verlaufskontrolle bezeichnet werden. Es ist aber nicht anzuzweifeln, daß zumindest in den Fällen Nr. 1 und 7 (unklare Todesursache; Nr. 1: Sektionsprotokoll "Plazenta-insuffizienz"; Nr. 2: Verdacht auf Trisomie 21) eine engmaschige Verlaufskontrolle der Östrogenausscheidung durchgeführt wurde, und zwar in einem Zeitraum, in dem wahrscheinlich der Prozeß ablief, der schliesslich zum Fruchttod führte.

In diesen Fällen muß also das Fehlen des Abfalls der Östrogenwerte eindeutig als falsch negatives Ergebnis der Östrogendiagnostik vital gefährdeter Schwangerschaften registriert werden.

Der Fall Nr. 3 (unklare Todesursache) zeichnet sich ebenfalls durch engmaschige Verlaufskontrolle der Östrogenausscheidung aus. Im Gegensatz zu den oben diskutierten vier Fällen wurde aber in diesem Fall ein deutlicher praefinaler Abfall der Östrogenausscheidung beobachtet. Dieser Fall dürfte also als richtig positives Ergebnis der Östrogendiagnostik vital gefährdeter Schwangerschaften anzuerkennen sein.

Zu den bemerkenswerten Ergebnissen der Fallanalysen der oben aufgeführten zehn Totgeburten gehört die Erkenntnis, daß auch die Sektionsprotokolle im allgemeinen keine praktisch verwertbaren Informationen über Ursache und Vermeidbarkeit des intrauterinen Fruchttodes enthalten. Nach Naeye (45) und nach Jones und Esterly (33) sollen in 50 - 60 % der Fälle von Totgeburten Chorioamnionitis nachweisbar

sein. Wahrscheinlich ist für den Kliniker das Studium der Krankengeschichten ergiebiger als das der postmortal erhobenen Befunde [siehe aber (13,39,45)]. Es muß auch zur Kenntnis genommen werden, daß unter Fällen, für die keine halbwegs einleuchtende ad hoc Erklärung für den Fruchttod gefunden werden konnte, zwei Schwangerschaften mit gestörtem Kohlenhydratstoffwechsel zu finden sind (Fall Nr. 1 und 7). Die diagnostische Bedeutung der Östrogenbestimmung bei diabetischen Schwangeren ist in letzter Zeit im Gegensatz zu früher sehr zurückhaltend beurteilt worden (17, 56).

Wegen der geringen Zahl geeigneter Schwangerschaftsverläufe in dieser Studie ist eine definitive Aussage über die Eignung der Östrogenbestimmung zur Voraussage eines intrauterinen Fruchttodes nicht möglich. Die wenigen Verläufe lassen aber den Verdacht aufkommen, daß einem anscheinend prognostizierbaren Fruchttod ebenso häufig eine abnorme wie auch eine normale Östrogenausscheidung vorangeht. Vinall et al (61) analysierten 101 perinatale Todesfälle mit vorangegangenen Östrogenbestimmungen. In 32 dieser Fälle wurde die Östrogenausscheidung als normal klassifiziert. Alle diese Fälle wurden als nicht

durch Östrogenbestimmungen prognostizierbar bezeichnet (intrapartale Asphyxie, vorzeitige Plazentalösung, schwere Mißbildung und ähnliches). Den übrigen 69 perinatalen Todesfällen gingen abnorme Östrogenausscheidungen während der Schwangerschaft voraus; 28 davon wurden als durch Östrogenbestimmungen prognostizierbare Todesfälle bezeichnet (Plazentainsuffizienz, niedriges Geburtsgewicht, mazerierte Totgeburt). Es liegt nahe, die Unterschiede der Ergebnisse Vinalls et al (61) einerseits und dieser Studie andererseits darauf zurückzuführen, daß der Analyse von Vinall et al (61) ein grösseres Kollektiv zugrundelag, das ausserdem anders zusammengesetzt war (perinatale Todesfälle / Totgeburten). Vinall et al (61) kommen aufgrund ihrer Ergebnisse zu dem Schluß "that estrogen assays give a useful guide to placental function". Sie gehören also, wie u.a. auch und besonders Beischer (4) und Breckwoldt und Reck (51, 7), zu denen, die auch heute noch die Östrogenbestimmung als wertvoll oder sogar unverzichtbar zur Überwachung von Schwangerschaften ansehen. Im Gegensatz dazu wird von anderen Autoren die Sinnhaftigkeit dieser Art Diagnostik verneint (15, 18, 53). Es wird zum Beispiel als Argument

angeführt, daß mit über 2 000 Östrogenbestimmungen die perinatale Mortalitätsrate bei 2,37 % lag, ohne irgendeine Östrogenbestimmung dagegen bei 1,73 % (15, 18). Der vorliegende Beitrag kann zu dieser Frage keine zwingende Antwort geben, seine Analyse stimmt aber, mit aller Vorsicht, hinsichtlich des diagnostischen Wertes der Östrogenbestimmung eher skeptisch. In der Beurteilung der Ergebnisse muß zusätzlich berücksichtigt werden, daß hier von einem gegebenen Krankheitsbild (intrauteriner Fruchttod) ausgegangen wurde und anschliessend die dazugehörigen Testergebnisse analysiert wurden. Zur Validierung der Testergebnisse müßte aber umgekehrt verfahren werden, es müßte von ihnen ausgehend ihre praedictiven Werte bei positivem und negativem Testausfall errechnet werden, was aufgrund der vorhandenen Möglichkeiten der Datenverarbeitung nicht realisierbar war. Trotzdem kann davon ausgegangen werden, daß niedrige oder abfallende Östrogenwerte, wie sie hier im Zusammenhang mit Totgeburten aufgeführt worden sind, nicht selten auch bei Schwangerschaften auftreten, die normal verlaufen und auf die eine normale Entwicklung des Neugeborenen folgt (62).

5. Zusammenfassung

Auf der Grundlage von etwa 10 000 Östrogen-Bestimmungen im Verlauf von 2 152 Schwangerschaften, die 1975 bis 1977 in der I. Frauenklinik der Universität München betreut worden waren, werden Referenzbereiche der Östrogenausscheidung für die " am Termin vom lebenden Kind entbundenen Nicht-Diabetikerinnen" erstellt. Als Referenzintervall dienten Mittelwerte $\bar{x} \pm 2 s$ (Standardabweichung) und die 10. und 90. Perzentile der Östrogenwerte in der jeweiligen Schwangerschaftswoche; von jeder Schwangeren wurde nur ein Östrogenwert für die Ermittlung des Referenzbereiches herangezogen.

Die Bedeutung der Östrogenwerte für die Beurteilung der Entwicklung des Fetus wird anhand signifikanter Unterschiede dieser Werte zwischen verschiedenen Gewichtsklassen der Neugeborenen charakterisiert.

Im Berichtszeitraum kam es in 10 Fällen zu intrauterinem Fruchttod bei Schwangerschaften, die mit Östrogenbestimmungen überwacht worden waren. Durch die Analyse dieser Fälle nach klinischen Angaben und Autopsiebefunden wird versucht, die diagnostische Wertigkeit von Östrogenbestimmungen zur Überwachung der gefährdeten Schwangerschaft zu charakterisieren. Die eigenen Ergebnisse lassen die diagnostische Bedeutung der Östrogene zur Erkennung fetaler Gefahrenzustände als nicht sehr zuverlässig erscheinen. Diese Ergebnisse werden mit denen der Literatur verglichen.

6. Literatur

- 1 AICKIN, D.R., G.B. DUFF, J.J. EVANS, M.LEGGE:**
Antenatal biochemical screening to predict
low birthweight infants.
Brit. J. Obstet. Gynaecol. 90, 129 - 133 (1983).
- 2 BACIGALUPO, G., E.Z.SALING, J.GESCHE:**
Paired measurements of total and unconjugated
estriol in maternal plasma during the 2nd
and 3rd trimester of pregnancy - their
relationship to intrauterine growth retardation.
J. Perinat. Med. 10, 73-84 (1982).
- 3 BAGGER, P.V., K. JACOBSSON, B. GULLBERG:**
Early prediction of individual serum total
estriol curves in pregnancy.
Acta Obstet. Gynecol. Scand. 60, 187-190 (1981).
- 4 BEISCHER, N.A.:** Die Östriol-Bestimmung sollte
bei allen Schwangeren (36.-38.SSW) durchgeführt
werden.
Gyne 9, 16-18 (1985)
- 5 BENZ, J., W. INGOLD, A. LANDOLT; P.J. KELLER:**
Hormonale Diagnostik bei fetaler intrauteriner
Retardierung
Gynäk. Rdsch. 20 (Suppl. 1) 74 - 76/1980).

- 6 BERGSJØ, P., T. BAKKE, L.R. SALAMONSEN, K.F. STØA, T. THØRSEN:
Urinary oestriol in pregnancy, daily fluctuation, and correlation with fetal growth.
J. Obstet. Gynaecol. of the British Commonwealth 80, 305-310 (1973).

- 7 BRECKWOLDT, M., G. RECK:
Untersuchungen der foeto-plazentaren Einheit als geburtshilfliche Entscheidungshilfe.
Gynäkologe 16, 124-131 (1983)

- 8 BRACH, M.: Perinatale Mortalität und Risikofaktoren
Dissertation, München (1978).

- 9 BUSTER, J.E., R.J. CHANG, D.L. PRESTON, R.M. ELASHOFF, L.M. COUSINS, G.E. ABRAHAM, C.J. HOBEL, J.R. MARSHALL:
Interrelationships of circulating maternal steroid concentrations in third trimester pregnancies. II. C₁₈ and C₁₉ steroids: estradiol, estriol, dehydroepiandrosterone, dehydroepiandrosterone sulfate, $\triangle^5$ -androstenediol, $\triangle^4$ -androstenedione, testosterone, and dihydrotestosterone.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 48, 139-142 (1979).

- 10 BUSTER, J. E., A.G. FREEMAN, C.J. HOBEL:
An algorithm for determining gestational age from unconjugated estriol levels.
Obstet. Gynecol. 56, 649 - 655 (1980).

- 11 CHANG, A.M.Z., J. MORRISON, J.S.G. BIGGS:
Control Chart for urinary oestriol excretion during pregnancy.
Aust. New Zeal. J. Obstet. Gynaecol. 19, 143-147 (1979)

- 12 **CLAUSS, G., H. EBNER:** Statistik für Soziologen, Pädagogen, Psychologen und Mediziner, Band I (1972). Verlag Harri Deutsch, Frankfurt.
- 13 **DAVIES, B.R., P. ARROYO:** The importance of primary diagnosis in perinatal death. Am. J. Obstet. Gynaecol. 152, 17-23 (1985).
- 14 **DAWSON, E.B., J.E. SIMMONS, M. NAGAMANI:** A comparison of serum free estriol with spontaneous urine fetal estrogen and estrogen/creatinine ratio. Int. J. Gynaecol. Obstet. 21, 371-375 (1983).
- 15 **Departement of Obstetrics, St. Georges's Hospital Medical School, London:** An end to antenatal oestrogen monitoring? Lancet 1, 1171-1172 (1984)
- 16 **DIBBELT, L., E. KUSS:** Zur Bestimmung der Gesamt-östrogene im Schwangerenserum: Rasche und einfache Extraktion der Östrogene mit Hilfe von Sep-Pak-C 18 Kartuschen. Geburtshilfe u. Frauenheilkunde 43, 120-122 (Sonderheft) 1983)
- 17 **DOOLEY, S.L., R.DEPP, M.L. SOCOL, R.K. TAMURA, N. VAISRUB:** Urinary estriols in diabetic pregnancy; a reappraisal. Obstet. Gynaecol. 64, 469-475 (1984)
- 18 **MC DOWELL, D.R., R.W.A. OLIVER, F.A. BEST:** A prospective assessment of tests of fetoplacental function. Ann. Clin. Biochem. 19, 12-16 (1982).

- 19 **DYBAER, R.:** The theory of reference values.
Part 6. Presentation of observed values related
to reference values.
J. Clin. Chem. Clin. Biochem. 20 841 - 845 (1982).
- 20 **EVANS, J.J., A. R. WILKINSON, D.R. AICKIN:**
Clinical usefulness of estriol assay for predicting
"light-for-dates" infants.
Clin. Chem. 30, 138-140 (1984)
- 21 **Mc FADYEN, I.R., H. G.J. WORTH, D.J. WRIGHT:**
The deetermination of a reference range for
urinary oestrogen excretion in late pregnancy.
Brit. J. Obstet. Gynaecol. 87, 490-495 (1980)
- 22 **Mc FADYEN, J.R., H.G.J. WORTH, D.J. WRIGHT, S.S. NO:**
High oestrogen excretion in pregnancy.
Brit. J. Obstet Gynaecol. 89, 994-999 (1982)
- 23 **GOEBEL, R., E. KUSS:** Östrogenbestimmungen bei
1000 Risikoschwangerschaften.
Arch. Gynäk. 214, 446-448 (1973)
- 24 **GOEBELSMANN, U., R.K. FREEMAN, J. H. MESTMAN,
R.M. NAKAMURA, B.A. WOODLING:** Estriol in pregnancy
Daily urinary oestriol assays in the management of
the pregnant diabetic women.
Am. J. Obstet. Gynaec. 115, 795-802 (1973)
- 25 **GRÖSBECK, R., G. SIEST, P. WILDING, G.Z. WILLIAMS,
T.P. WHITEHEAD:** Provisional recommendation on
the theory of reference values (1978). Part 1:
The concept of reference values.
J.Clin. Chem. Clin. Biochem. 17, 337-339 (1978).
- 26 **HARDY, M.J., A.K. HUMEIDA, S.M. BAHIJRI, A.H. BASAL:**
Late third trimester unconjugated serum oestriol
levels in normal and hypertensive pregnancy: relat
to birth weight.

- 27 HARM, K., S. ZAZOFF, H.H. NAGEL, K.D.VOIGT:
Individualbereichsbreiten für die Plausibilitäts-
prüfung klinisch-chemischer Analysenergebnisse mit
Meßwerttrends.
Ärztl. Lab. 29, 385-392 (1983)
- 28 HARRIS, E.K.: Some theory of reference values.
I. Stratified (categorized) normal ranges and a
method for following an individual's clinical
laboratory values. II. Comparison of some
statistical models of intraindividual variation
in blood constituents.
Clin. Chem. 21, 1457-1464 (1975), Clin.Chem 22,
1334 - 1350 (1976)
- 29 HARRIS, E. K., T. YASAKA: On the calculation of
a "reference change" for comparing two consecutive
measurements.
Clin. Chem. 29, 25-30 (1983).
- 30 GIPS, H., H. BRAUN: Die Wertigkeit hormoneller
Parameter in der Diagnostik und Überwachung der
fetalen Wachstumsretardierung.
Arch. Gynaecol. 235, 540-549 (1983).
- 31 HOLTORFF, J.: Die Mangelentwicklung des Feten.
Versuch einer ätiologisch-pathogenetischen
und klinischen Einordnung,
Zbl. Gynäkol. 105, 817-830 (1983).
- 32 HULL, M.G.R: The basis and application of
oestrogen assays urine and blood to assess
fetoplacental function in late pregnancy.
J.Perinat. Med. 4, 137-162 /1976)

- 33 JONES, H.L., J.R. ESTERLY: Perinatal autopsies.
N. Engl. J. Med. 310, 393-394 (1984)

- 34 KATAGIRI, H., W. DISTLER, R.K. FREEMAN, U.GOEBELSM
Estriol in pregnancy. IV. Normal concentrations,
diurnal and / or episodic variations, and day-to-day
changes of unconjugated and total oestriol in late
pregnancy plasma.
Am. J. Obstet. Gynaecol. 124,272-280 (1976).

- 35 KLEBE, J.G., P. WINKEL, L. LAYNGBYE: Urinary
oestriol excretion in diabetic pregnancy.
Acta Endocrinol. 75, Suppl. 182, 52-64 (1973).

- 36 KLINGMÜLLER - AHTING, U., E. SALING, J. GIFFEI:
Frühgeburt und intrauterine Mangelentwicklung.
Gefahren - Vermeidung - Ergebnisse.
Gynäkologe 8, 186-197 (1975).

- 37 KRAUSE, W., W. MICHELS, U. WAGNER: Retardierungs-
problematik im Rahmen der "Frühgeburtlichkeit".
Geburtshilfe und Frauenheilkunde 45, 864-868 (1985)

- 38 KUSS, E.: Klinisch-chemische Untersuchungen zur
Überwachung der gefährdeten Schwangerschaft.
Gynäkologe 7, 124-150 (1974).

- 39 KUSS, E.: Souffrance foetale et oestrogenes In: Bas
actuelles de l'exploration hormonale. p 633-645,
Ed.: Scholler R., Bensouda J.D., Boutaleb Y.,
Nahoul K., Editions Sepe 1981

- 40 KUSS, E., R. GOEBEL: Östrogenbestimmung in der
Schwangerschaft.
J. Clin, Chem, Clin. Biochem. 14, 549-556 (1976)

- 41 KUSS, E., R. GOEBEL, J. ZANDER: Hormone determination in the management of pregnancies at risk. In: Hormonal investigations in human pregnancy. Proceedings of the international Symposium Paris-Fresnes, 558-583 (1974). Ed: Scholler R., Editions Sepe
- 42 KYANK, H.R.: HPL as indicator of intrauterine malnutrition.
J. Perinat. Med. 13, 100-101 (1985).
- 43 LOW, J.A., R.S. GALBRAITH, R.W. BOSTON: Maternal urinary oestrogen patterns in intrauterine growth retardation.
J. Obstet. Gynaecol. 42, 325-329 (1973).
- 44 MAINLAND, D.: Remarks on clinical "norms".
Clin. Chem. 17, 267-274 (1971).
- 45 NAEYE, R.L.: The investigation of perinatal deaths.
N. Engl. J. Med. 309, 611-612 (1983)
- 46 NIELSEN, P.V.: Estriol screening in pregnancy.
Acta. Obstet. Gynaecol. Scand. 62, 1-4 (1983).
- 47 PENNY, L.L.: Estimation of gestational age and maternal serum steroid concentrations. Unconjugated oestriol.
J. Steroid Biochem. 13, 1443-1447 (1980)-
- 48 RAO, L.G.S: Predicting fetal death by measuring oestrogen: creatinine ratio on early morning samples of urine.
Brit. Med. J. 2, 874-876 (1977)
- 49 READ, M. S., CH., CATZ, G. GRAVE, D. MC NELLIS, J.B. WARSHAW: Introduction: Intrauterine growth retardation - identification of research needs and goals.
Sem. Perinat. 8, 2-4 (1984).

- 50 REED, A.H., R.J. HENRY, W.B. MASON:
Influence of statistical method used on the
resulting estimate of normale range.
Clin. Chem. 17, 275-284 (1971)
- 51 SAGEN, N., S.T. NILSEN, H.Ch. KIM, O.KOLLER,
P. BERGSJØ: The predictive value of total
oestriol; HPL and HB on perinatal outcome in
severe praeclampsia.
Acta Obstet Gynaecol. Scand. 63, 603-608 (1984).
- 52 SCHMIDT, W., F. KUBLI, L. GAROFF, H.J. HENDRIK,
W.LEUCHT, B. RUNNEBAUM: Diagnose der intrauterinen
Wachstumsretardierung - Vergleich von Klinik,
Gesamtöstrogenbestimmung aus dem 24 - h - Urin
und Ultraschallbiometrie (Distanzmessungen,
biparietaler Kopfdurchmesser und thorako-
abdominaler Querdurchmesser) unter Berücksichtigung
des antepartalen und subpartalen CTGs.
Geburtsh. u. Frauenheilk. 42, 709-716 (1982).
- 53 SHAXTED, E.J.: Critical evaluation of 24-hour
urinary oestriol estimation in clinical practice.
Brit. Med. J. 8, 684-689 (1980)
- 54 SHARF, M., I. EIBSCHITZ, M. HAKIM, S. DEGANI,
B. ROSNER: Is serum free oestriol measurement
essential in the management of hypertensive
disorders during pregnancy?
Europ. J. Obstet. Gynaecol. reprod. Biol. 17,
365-373 (1984)
- 55 SOLBERG, H.E.: The theory of reference values.
Part 5. Statistical treatment of collected referenc
values. Determination of reference limits.
J. Clin. Chem. Clin. Biochem. 21, 749-760 (1983).

- 56 STÅNGE, L., M. STANGENBERG, K. CARLSTRÖM, B. PERSSON: Surveillance of the diabetic pregnancy with antepartum fetal nonstress testing and urinary oestriol excretion. *Gynaecol. Obstet. Invest.* 20, 141-148 (1985).
- 57 STRÖM, H., B. BERG, L. JACOBSON: Plasma oestriol in late pregnancy in relation to fetal outcome. *Acta Obstet. Gynaecol.Scand.* 62, 355-357 (1983)
- 58 SUNDERMAN, F.W.: Current concepts of "normal values", "reference values", and "discrimination values" in clinical chemistry. *Clin. Chem.* 21, 1873-1877 (1975)
- 59 TURKEL, S.: Perinatal autopsies. *N. Eng. J. Med.* 310, 394 (1984)
- 60 UNNÉRUS, H.- A.: Maternal plasma free oestriol and 24 hour urinary oestriol excretion in the assessment of foetal outcome. *Acta endocrinol.* 91 Supp. 226, 7-80 (1979)
- 61 VINALL, P.S., R.E. OAKEY, J.S. SCOTT: Maternal oestrogen excretion before perinatal death. *Europ. J. Obstet. Gynaecol.reprod. Biol.* 11, 17-23 (1980).
- 62 MADE, R.W., J. SEARBY, R.J. PEPPERELL, W.H. KITCHEN: Paediatric of follow-up of pregnancies complicated by subnormal oestriol excretion. *Brit. J. Obstet. Gynaecol.* 92, 622-628 (1985).

Dankvermerk

Ich danke Herrn Prof. Dr. Dr. Erich Kuss für die Überlassung des Themas und seine hervorragende Betreuung, Beratung und Unterstützung herzlichst.

Herrn Prof. Dr. Selbmann danke ich für seine Mitarbeit.

Lebenslauf

Sigrid Heider

geb. Hofmann

geb. am 16.9.1952 in Butzbach
als Tochter des Ingenieurs
Gerhard Hofmann und seiner
Ehefrau Helga, geb. Friedrich.

Schulbildung

1958 bis 1962 Volksschule in
Feldafing und Pöcking

1962 bis 1971 Gymnasium Starnberg
1971 Abitur

Studium

1972 - 1979 Studium der Human-
medizin LMU München
1979 Staatsexamen

Berufliche Tätigkeit

September 1979 bis Dezember 1979
Assistenzärztin im Kreiskranken-
haus in Vilshofen

1980 bis 1985 Assistenzärztin
in der Unfallchirurgischen
Abteilung des Städtischen
Krankenhauses in Rosenheim
Seit Januar 1986 Assistenzärztin
in der Chirurgischen Abteilung
unter der Leitung von Herrn
Prof. Dr. Hofmann im Städtischen
Krankenhaus Rosenheim.

